Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Marburg-Lahn
Direktor: Prof. Dr. Schwenkenbecher.

Die Serumbaktericidie während der Schwangerschaft und des Wochenbettes

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT ZU MARBURG

vorgelegt von

Wolfgang vor der Brück
aus Hagen i./Westf.

Marburg 1938
Buchdruckerei Hermann Bauer.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg am 20. 12. 1937.

Referent: Prof. Dr. med. Schwenkenbecher.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555610_0223

Die ersten Beobachtungen über die baktericiden Wirkungen des Blutes gehen zurück bis in die Anfänge der neuzeitlichen Immunitätswissenschaft. Damit schien man den Grund der seit altersher bekannten Tatsache erkannt zu haben, daß heftige und ausgebreitete Seuchen nicht alle Menschen ergreifen, und daß das einmalige Ueberstehen gewisser Krankheiten in vielen Fällen den Körper vor Wiedererkrankung an der durchgemachten Krankheit schützt. Die ersten Untersuchungen über Baktericidie wurden mit Milzbrandbazillen und ihnen verwandten Keimen angestellt. Von Fodor sah im Herzblut frisch getöteter Tiere Milzbrandbazillen zugrunde gehen. Seine Versuchsergebnisse mußten aber, weil das Blut nachträglich koagulierte und somit in den Koagula eingeschlossene Bakterien eine Abnahme vortäuschen konnten, noch als unzureichend und unzuverlässig bezeichnet werden. Nuttal lieferte dann den ersten exakten Beweis für die Existenz baktericider Stoffe im defibrinierten Blute. Er machte auch schon die Beobachtung, daß die bakterícide Wirkung des Blutes durch längeres Erhitzen auf 55° C aufgehoben wird. Die weitere Entwicklung der Lehre von der baktericiden Wirkung des Blutes ist besonders mit dem Namen Buchner's und seiner Schüler verbunden. Von entscheidender Wichtigkeit war der Nachweis Buchner's, daß auch das zellfreie Serum bakterienvernichtende Eigenschaften besitzt. Buchner lieferte durch seine weiteren Untersuchungen wichtige Aufklärungen über die Eigenschaften dieser baktericiden Körper, die er als Alexine bezeichnete. Die Jahre 1890—1892 brachten eine große Reihe von Arbeiten, welche die Ergebnisse von Nuttal, Nisson und Buchner zum großen Teil bestätigten. Hervorgehoben seien hier die Untersuchungen von v. Behring und Nisson, die wertvolle Aufschlüsse über die Spezifität der Blutserumwirkung verschiedener Tiere gegenüber verschiedenen Bakterienarten gaben. Der unzweifelhafte Zusammenhang der natürlichen Resistenz mit den Erscheinungen der Entzündung, dem Auftreten der Leukozyten und der Phagocytose, die inzwischen durch die Beobachtungen Metschnikoff's und seiner Schüler festgestellt worden war, drängten dazu, eine Verbindung zwischen der Lehre von der Phagocytose und der Alexinwirkung herzustellen. Durch die Untersuchungen von Hankin, Kanthak, Denys und seinen Schülern, sowie von Buchner, Hahn, Wassermann, Löwit, Bail, Schneider u.a. wurde sie dann darin gefunden, daß die Leukocyten imstande sind, baktericide Stoffe zu liefern. Die von Wright und seinen Schülern in den Vordergrund gestellten Opsonine, die von Neufeld und Rimpau ent-

deckten Bakteriotropine haben den Zusammenhang zwischen Phagocytose und gelösten Stoffen im Blutserum noch enger gestaltet und damit den anfangs so scharf betonten Unterschied zwischen cellulärer und humoraler Abwehr mehr und mehr verschwinden lassen. Die schon von Buchner gemachten Beobachtungen über den Parallelismus zwischen baktericider und globulicider Wirkung des Blutserums fanden durch Untersuchungen Ehrlich's und seiner Schüler weiteren Ausbau und führten zu dem Schluß, daß die hämolytischen und baktericiden Wirkungen jedenfalls viel komplizierter in ihrem Ablauf und ihrer Spezifität sind, als man auf Grund der Buchner'schen Auffassung annehmen durfte. Die Frage, ob baktericides und hämolytisches Komplement identisch sind, kann nach zahlreichen Versuchen von Wilde, Bordet, Braun usw. dahin beantwortet werden, daß baktericides und hämolytisches Komplement auch unter Berücksichtigung der Komplexität des Komplements ein einheitlicher Stoff ist bezw. in seiner Wirkung gleichartig ist.

Die weiteren Untersuchungen über die normale Baktericiдie galten der Frage über die Herkunft der bakterciden Stoffe und über das Wesen der Alexinwirkung. Die Ansichten von der cellulären und humoralen Immunität stimmten meist darin überein, daß die polymorphkernigen Leukocyten einen baktericiden Stoff enthielten. Somit war die Zelle als Produktionsstätte eines keimvernichtenden Stoffes erkannt. Allmählich wurden auch andere Zellen, insbesondere die Endothelzellen und die Zellen des lymphatischen Apparates, mit der Bildung derartiger baktericider Stoffe in Zusammenhang gebracht. Aus den nun folgenden Untersuchungen über die baktericiden Leukocytenwirkungen geht hervor, daß diese nicht einheitlicher Natur sind. Mit Nachdruck muß jedoch bei dem heutigen Stande der Forschung betont werden, daß die Leukocyten für die Abwehr von Infektionen sowohl durch ihre phagocytären wie nachweisbaren baktericiden Eigenschaften in erster Linie in Frage kommen. Es spricht ferner auch manches dafür, daß diese baktericiden Leukocytenstoffe im lebenden Körper und unter gewissen Bedingungen im Blute erscheinen. Ob die Stoffe durch Sekretion oder durch Zerfall frei werden, ist auch heute noch nicht in allgemein befriedigender Weise beantwortet worden. Sicher scheint zu sein, daß bei dem steten Untergang dieser Zellen im Körper, vor allem in der Milz, baktericide Stoffe ins Blut gelangen. Sie haben nichts mit dem sogenannten Komplement zu tun. Wesentlich neuere Erkenntnisse bieten die Arbeiten Pfannenstiel's. Auf Grund seiner Forschungsergebnisse läßt sich die baktericide Serumwirkung am besten als ein chemisch-physikalisches Zusammenwirken einer Vielheit von kolloidalen Eiweiß- und Lipoidsubstanzen definieren. Die Serumbaktericidie beruht also nicht auf dem Vorhandensein einer einheitlichen Substanz (Alexin), sondern auf dem Zusammenwirken eines Komplexes von Substanzen und zwar durch den zwischen Blut und Gewebe stattfindenden Stoffaustausch. Dieser wird durch die aktive Tätigkeit der Zellen und zwar besonders des reticulo-endo-

thelialen Systems vermittelt. Endgültig aber wird das Wesen der baktericiden Serumwirkung erst dann in seiner biologischen Bedeutung richtig gewürdigt werden können, wenn die chemische Zusammensetzung der Immunitätsstoffe geklärt sein wird.

In eingehender Weise ist bei vielen Tierarten das Keimabtötungsvermögen des Blutes erforscht worden und in den letzten Jahren an der Schwenkenbecher'schen Klinik auch die Baktericidie des Serums gesunder und kranker Menschen. An dieser Stelle seien die Arbeiten von Kestermann, Knolle und Wesemeier genannt. Nach Kestermann ist die mikrobicide Kraft des Serums bei akuten Infektionskrankheiten, wie grippöser Tracheobronchitis, Bronchopneumonie, Angina lacunaris, Polyartritis acuta, erhöht. Im allgemeinen war das baktericide Vermögen des Serums normal bei Erkrankungen des Zirkulationssystems, vor allem bei Vitia cordis, ferner bei Leiden des Respirationssystems, bei Erkrankungen der Abdominalorgane, wie Ulcus ventriculi, Cholecystopathie, entzündlichen Prozessen der Harnwege. Dagegen zeigte die Serumbaktericidie bei Zuckerkrankheiten eine Veränderung. Sie war leicht erschöpflich. Bei schweren Graden der Zuckerkrankheit war häufiger und in ausgeprägterer Weise als bei leichteren Graden eine Abschwächung der Baktericidie festzustellen. Auch andere kachektisierende Krankheiten zeigten eine Abnahme der mikrobiciden Serumwirkung. — Sehr wenige Arbeiten liegen dagegen vor über die mikrobicide Kraft des Serums während der Schwangerschaft. Gerade während dieser Zeit zeigen doch die einzelnen serologisch-biologischen Reaktionen in ihrem Verlauf Abweichungen von der Norm. Das Blut Schwangerer unterscheidet sich deutlich in seiner physikalisch-chemischen Beschaffenheit von dem Blute Nichtschwangerer. Es zeigt z. B. Vermehrung des Fibrinogens, Verschiebung des Globulin-Albuminverhältnisses zu Gunsten des Globulins, Erhöhung der Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit, Vermehrung der Leukocyten. Es war daher naheliegend anzunehmen, daß mit dem veränderten Blutbild oder wie Pfannenstiel sagt, mit dem veränderten Serumstatus, der zum Teil durch die wachsende Frucht und durch den veränderten Stoffwechsel der Zellen der Leber und sonstiger Organe bedingt ist, auch eine Aenderung der mikrobiciden Kraft des Serums von Frauen während der Schwangerschaft vorhanden sein kann. Die Gravidität bringt ebenfalls bedeutende Umwälzungen im Organismus der Frau. Sie können zu gewissen Störungen der Körperfunktion der Mutter disponieren und andererseits können Krankheiten, die den mütterlichen Organismus zufällig befallen, in ihrem Verlauf durch die Gravidität beeinflußt werden. Diese Krankheiten und Umwälzungen im Organismus der Frau werden in der Hauptsache durch chemische Vorgänge, vor allem Verschiebungen im Ionengleichgewicht, neben denen aber mancherlei Störungen im hormonalen System einhergehen, verursacht. In letzter Linie sind alle diese Vorgänge natürlich ausgelöst durch das Ei, das in den mütterlichen Blutkreislauf eingeschaltet ist. Das wach-

sende Ei, aus mütterlicher und väterlicher Substanz aufgebaut, ist aber eine dem Blut der Frau eine bisher fremde Zellindividualität, die zwar ihren eigenen Stoffwechsel hat, jedoch nicht allein ihre Abbaustoffe von dem mütterlichen Blut bezieht, sondern notgedrungen auch alle Abfallstoffe an das Blut der Mutter abgibt. Vielleicht sind es nicht einmal so sehr in irgendeiner Weise schädlich oder giftig wirkende Abfallstoffe, sondern einfach fötale, in den mütterlichen Kreislauf verschleppte Zellen, vielleicht ganz bestimmte, für den Eigenstoffwechsel des Fötus notwendige Fermente, die in das mütterliche Blut gelangen und hier schädlich, giftig wirken können. Jedenfalls muß der mütterliche Organismus im allgemeinen über genügende Abwehrvorrichtungen verfügen, um diese Stoffe, gleichgültig welcher Art sie sind, unschädlich zu machen, da ja nur bei der Minderzahl der Graviden entsprechende Störungen beobachtet werden. Die Annahme dieser noch nicht faßbaren intermediären Stoffwechselprodukte ließ ebenfalls den Gedanken auftauchen, ob diese Stoffe nicht eine Veränderung der Serumbaktericidie verursachen könnten. Eine weitere Tatsache brachte uns auf den Gedanken einer eventuellen Veränderung des Keimabtötungsvermögens des Serums während der Schwangerschaft, nämlich die, daß die Graviden eine besondere Anfälligkeit für manche Infektionskrankheiten zeigen. Ich erinnere an die gewöhnliche Angina, Scharlach, Pocken, Diphtherie, Typhus, Cholera, Influenza, Pneumonie. Unter den Organen der Exkretion sind es vor allem die Nieren, die am häufigsten affiziert werden. Hier seien genannt die Nephritis, die Pyelitis, die Nephropathia gravidarum. Auf Veranlassung von Professor Schwenkenbecher wurde aus all den genannten Gründen die baktericide Wirksamkeit des Serums von Frauen während der Schwangerschaft untersucht. Bevor ich aber auf meine eigenen Arbeiten und Untersuchungen eingehe, möchte ich über die bisher vorliegenden Arbeiten berichten. Dresel und Freund haben als erste festgestellt, daß das Serum von graviden Frauen in den letzten Wochen der Schwangerschaft die Fähigkeit erlangen kann, Milzbrandbazillen abzutöten. Hilgenberg konnte diesen Befund bei seinen Versuchen über die anthrakocide Wirkung des menschlichen Serums gravider Frauen an einem großen Material bestätigen. Er stellte fest, daß in den früheren Monaten der Schwangerschaft keine Anthrakocidie besteht. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft fand er fast regelmäßig Anthrakocidie, und zwar in 90% der Fälle, sie war allerdings in ihrer Stärke schwankend. Die Anthrakocidie schwand wieder kurz vor der Geburt und ist auch unter der Geburt (in 81%) und sofort nach derselben (in 83%) nicht vorhanden. Aber bereits 6 Stunden post partum tritt sie wieder auf und ist im weiteren Verlauf des Wochenbetts (in 73%) noch nachweisbar. In späteren Wochenbettstagen erlischt allmählich die anthrakocide Kraft des Serums. Keine Anthrakocidie findet sich im Serum von Frauen außerhalb der Gestation. In fast völliger Uebereinstimmung mit den Ergebnissen, die Hilgenberg bei

seinen Anthrakocidieversuchen erzielte, fanden Miller und Whittacker eine antibakterielle Aktivität des Serums gegenüber Staphylokokken mit fortschreitender Schwangerschaft. Diese Aktivität erreichte gleichfalls ihren Höhepunkt gegen Ende der Gravidität. Am zehnten Wochenbettstage trat sie wieder stärker in Erscheinung. Analoge Veränderungen der baktericiden Kraft des Serums ließen sich auch im Tierversuch nachweisen. Pfannenstiel konnte bei trächtigen Tieren (Kaninchen) ein mit der Schwangerschaft zunehmendes Ansteigen der Serumbaktericidie gegenüber Typhusbazillen nachweisen. Geller untersuchte das Blut gravider Frauen während der letzten Schwangerschaftswochen, der Geburt und des Wochenbettes auf seine baktericide Eigenschaft gegenüber hämolytischen Staphylokokken mit der Methode von Wright. Er fand, daß die bakterienhemmende Kraft des Blutes durch den Geburtsvorgang beeinflußt wird, und zwar in dem Sinne, daß eine ausgesprochene Neigung zur Zunahme der Baktericidie in den ersten 24 Stunden nach der Geburt besteht, die aber spätestens in den ersten Wochenbettstagen wieder zur Norm zurückkehrt. Während der Schwangerschaft fand er ein normales Keimabtötungsvermögen, das gewissen Schwankungen unterworfen war. Die Steigerung der unspezifischen Resistenz nach der Entbindung führt er zum Teil auf die Resorption von Zell- oder Eiweißabbauprodukten aus der puerpuralen Uteruswundfläche zurück.

Eigene Versuche.

Versuchsanordnung.

Das Prinzip der Versuchsmethodik ist, unverdünntes Menschenserum auf eine bestimmte Anzahl von Keimen einwirken zu lassen. Nach dem Aufenthalt im Brutschrank läßt sich dann durch Verarbeitung des beimpften Serums zu Agarplatten und Bebrütung derselben feststellen, ob und in welchem Maße die Keime abgetötet worden sind, oder ob sie sich vermehrt haben. Je größer die baktericide Wirkung des Serums ist, umso mehr Keime werden abgetötet, und umso weniger Keime kommen auf der nachträglich gegossenen Agarplatte zur Entwicklung. Um nun ermitteln zu können, wieviel Keime an verschiedenen Zeitpunkten, z. B. nach 1-, 3-, 5-, 10- und 24stündiger Serumwirkung noch nicht abgetötet worden sind, müssen in 5 Reagensröhrchen gleiche Serummengen (0,5 ccm) mit gleicher Keimzahl beimpft werden. So ist es möglich, zu jedem der oben angegebenen Zeitpunkte durch Verarbeitung der gleichmäßig beschickten Serumröhrchen zu Agarplatten die Anzahl der noch überlebenden Keime zu bestimmen. Als Testbakterien wurden Colibazillen gewählt. Für jeden Versuch wurde zunächst eine 24-stündige Bouillonkultur hergestellt. Von dieser impfte ich in Anlehnung an die von Pfannenstiel angewandte Versuchsmethode 0,1 ccm in ein zweites Bouillonröhrchen über, das ich eine Stunde in

den Brutschrank stellte. Nahm ich von dieser einstündigen, mit physiologischer NaCl-Lösung auf 1:10000 verdünnten Kultur 0,1 ccm als Einsaat, so betrug die Keimzahl 500—1500. Zur weiteren Erläuterung der angewandten Methodik will ich den Gang eines Versuches im einzelnen beschreiben.

1. wurde zur Kontrolle der Einsaat in einem Reagensröhrchen 0,1 ccm der verdünnten Coli-Subkultur und 0,5 ccm physiologische Kochsalzlösung vermischt, dann sofort zu einer Agarplatte verarbeitet und 24 Stunden lang in den Brutschrank gestellt.

2. wurden 5 Röhrchen mit je 0,5 ccm aktivem Serum von Schwangeren beschickt und sodann jedes Röhrchen mit 0,1 ccm der verdünnten Colisubkultur beimpft und in den Brutschrank gestellt.

3. Um ferner eine Vergleichsmöglichkeit zwischen dem baktericiden aktiven Serum und dem mittels einhalbstündigen Erhitzens auf 57° C seiner baktericiden Fähigkeit beraubten inaktivierten Serum zu gewinnen, wurde noch ein Röhrchen mit 0,5 ccm inaktivierten Serums beschickt und gleichfalls mit 0,1 ccm der verdünnten Colisubkultur beimpft und auch in den Brutschrank gestellt.

Nach 1-, 3-, 5-, 10- und 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde je ein Röhrchen herausgenommen und zu Platten verarbeitet. Dann folgte die 24stündige Bebrütung aller Platten und die Zählung der entwickelten Kolonien nach weiteren 24 Stunden. Das beimpfte inaktivierte Serum wurde nach 5 Stunden aus dem Brutschrank genommen und in der gleichen Weise behandelt. Gezählt wurden die Kolonien auf den Agarplatten bis 1000 mit bloßem Auge oder mit einer Lupe, bis etwa 10000 mit dem Zählapparat und darüber mit dem Mikroskop, dessen Gesichtsfeldgröße geeicht war. 30 Gesichtsfelder wurden ausgezählt und die Summen der in ihnen gefundenen Keime mit dem Quotienten

$$\frac{\text{Flächeninhalt der Petrischale}}{30 \cdot \text{Flächeninhalt des Gesichtsfeldes}}$$

multipliziert.

Die A. E. Wright'sche Methode habe ich nicht verwandt, weil sie nicht den kurvenmäßigen Ablauf der Keimabtötung, wie er im Plattenverfahren bei 1—24stündiger Serumeinwirkung zu Tage tritt, wiedergibt.

Die zu den einzelnen Versuchsreihen verwandten Seren stammten von gesunden schwangeren Frauen. Ich konnte zu meinen Untersuchungen Frauen frühestens im 5. Monat der Gravidität heranziehen, da sie sich erst zu dieser Zeit in der Klinik einzufinden pflegen. Derartige systematische Untersuchungen an ein und derselben Graviden vom 5. Monat der Schwangerschaft bis zum Partus sind bisher noch nicht unternommen worden. Auf diese Weise war es mir möglich, eventuelle Schwankungen der Serumbaktericidie in den verschiedenen Schwangerschaftsmonaten zu erfassen. Ich untersuchte von insgesamt 18 Frauen 120 Seren. Nach Beendigung dieser Ver-

suchsreihen zeigten sich zwischen dem Verhalten der Serumbaktericidie während der Schwangerschaft und der 6 Wochen nach dem Partus geringe Schwankungen. Dieselben machten es von Bedeutung, weitere Untersuchungen in dem Zeitintervall vom Partus bis zu 6 Wochen nach demselben anzustellen. Deshalb wurde noch das Serum von 6 Frauen durchuntersucht, und zwar erstens während der Eröffnungsperiode, zweitens 6 Stunden, drittens 5 Tage und viertens 10 Tage post partum. Hierdurch sollte festgestellt werden, ob der Geburtsvorgang irgendeinen Einfluß auf das Keimabtötungsvermögen ausübt. Bei dieser zweiten Versuchsreihe kamen noch 24 Seren zur Untersuchung.

Versuchsergebnisse.

Als Beispiele für das Verhalten der Baktercidie eines Normalserums sollen die Versuche von Kestermann, Knolle und Berge dienen, die alle darin übereinstimmen, daß nach ein- bis zweistündiger Serumeinwirkung die baktericide Phase deutlich beginnt und bis zu 24 Stunden anhält. Nach 5 Stunden der Keimabtötung ist in der Regel das Maximum erreicht.

In der nun folgenden Tabelle möchte ich das Verhalten der Serumbaktericidie während der einzelnen Schwangerschaftsmonate veranschaulichen.

Tabelle I.

Name: L. E. Alter: 21 Jahre I p.

Mens.	Einsaat d. Colikeime	Keimzahl nach Stunden 1	3	5	inakt.	10	24
7	450	250	125	12	4500	0	0
8	500	120	75	5	2800	0	0
9	520	123	38	0	2500	0	0
10	1400	460	127	20	15600	0	5
6 Woch. post p.	1500	1600	150	30	6800	0	11

Der 7. Monat zeigt ein gutes Keimabtötungsvermögen des Blutserums. Die baktericide Phase des Serums beginnt nach einer Stunde und hält bis 24 Stunden an. Das Maximum ist nach 5 Stunden erreicht. Im 8. Monat setzt die Keimabtötung ebenfalls nach einer Stunde ein. Das Maximum liegt bei 5 Stunden. Auch die folgenden Monate zeigen sämtlich ein gutes Keimabtötungsvermögen bis zur Geburt. Auch 6 Wochen nach der Geburt muß die Keimabtötung aus demselben Grunde noch als gut bezeichnet werden. Die Seren von weiteren 5 Frauen boten ebenfalls ein gutes Baktericidievermögen bis zu 6 Wochen post partum. Die mikrobicide Phase setzt auch hier deutlich nach 3 Stunden ein und hält in optimaler Stärke bis zu 24 Stunden an.

Tabelle II.

Name: E. R. Alter: 32 Jahre III p.

Mens.	Einsaat d. Colikeime	Keimzahl nach Stunden 1	3	5	inakt.	10	24
7	500	300	150	70	5000	0	0
8	500	63	12	0	3700	0	0
9	1600	160	65	5	17400	0	0
10	1300	130	78	5	4500	0	0
6 Wo. post p.	1500	510	620	520	4600	330	170

In allen Schwangerschaftsmonaten bis zur Geburt setzt die Keimabtötung regelmäßig stets energisch schon nach einer Stunde ein und führt zu einer 100%igen Abtötung der Einsaat. Diese, als gesteigert anzusehende Serumbaktericidie, kommt 6 Wochen post partum nicht mehr zustande. Diese Tatsache läßt eine geringgradige Abnahme der Keimabtötung vermuten, die dadurch erklärt werden könnte, daß infolge der bedeutenden Umwälzungen, die durch die Schwangerschaft im Organismus der Frau hervorgerufen werden, die Reaktionsfähigkeit des gesamten Organismus nach der Schwangerschaft noch etwas herabgesetzt ist. Die Seren von 8 weiteren Frauen wiesen ebenfalls 6 Wochen nach der Geburt denselben Abfall der mikrobiciden Kraft auf, wie das Serum der Frau E. R. (Tabelle II).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die Serumbaktericidie während aller Schwangerschaftsmonate hoch ist, und nicht kurz vor der Geburt abgeschwächt wird. Vergegenwärtigt man sich die Tatsache, daß das Serum gesunder Männer und gesunder nichtschwangerer Frauen nicht imstande ist, die in den Versuchen gewählte Einsaat stets 100%ig abzutöten, so muß das baktericide Vermögen der geprüften Schwangerenseren als gesteigert angesehen werden. Nach meinen Versuchen setzt die Keimabtötung mit Regelmäßigkeit energisch schon nach einer Stunde ein und führt in allen Versuchen zu einer restlosen Abtötung der Einsaat. Das Absinken der Baktericidie des Serums 6 Wochen post partum kann deshalb nur als Rückkehr in den normalen Schwankungsbereich Nichtgravider aufgefaßt werden. In früheren Untersuchungen aus der hiesigen Klinik wurde ja auch klargelegt, daß eine Abschwächung des Keimabtötungsvermögens unter die Norm nur bei kachektisierenden Leiden, wie Tbc., Diabetes, chronischer Nephritis, beobachtet wurde.

Da nun in neun Versuchen 6 Wochen post partum ein Absinken der Keimtötung zu Tage trat, und auch von anderen Autoren während diesem Zeitintervall Schwankungen in dem Verhalten der Baktericidie gefunden wurden, war es für uns von großem Interesse, das Verhalten der mikrobiciden Kraft des Serums auch in diesem Zeitintervall eingehend zu beforschen.

Zu dieser Versuchsreihe untersuchte ich 24 weitere Seren von 6 Frauen, zu den eingangs erwähnten Zeiten. Zur Erleichterung und besseren Uebersicht werde ich die Ergebnisse bei 5 der untersuchten Seren in Tabellen geordnet anführen und gemeinsam besprechen.

Tabelle III.

Name: B. A. Alter: 35 Jahre II p.

Zeit	Einsaat d. Colikeime	Keimzahl nach Stunden 1	3	5	inakt.	10	24
Eröffnungsperiode	2100	150	25	0	9000	0	280
6 Stunden post part.	1900	200	16	8	7000	0	0
5 Tage „ „	2090	140	28	0	9800	0	0
10 „ „ „	2200	250	90	2	12000	9	1900

Tabelle IV.

Name: H. H. Alter: 32 Jahre III p.

Zeit	Einsaat d. Colikeime	Keimzahl nach Stunden 1	3	5	inakt.	10	24
Eröffnungsperiode	1800	160	0	1	8600	10	0
6 Stunden post part.	1900	270	6	62	10000	0	0
5 Tage „ „	1700	320	280	56	9500	15	0
10 „ „ „	2200	550	255	81	10500	2	51

Tabelle V.

Name: H. R. Alter: 25 Jahre I p.

Zeit	Einsaat d. Colikeime	Keimzahl nach Stunden 1	3	5	inakt.	10	24
Eröffnungsperiode	1870	170	14	4	7800	0	0
6 Stunden post part.	2100	920	47	26	9000	0	0
5 Tage „ „	1900	620	54	0	8600	0	420
10 „ „ „	2200	860	183	62	10000	5	280

Tabelle VI.

Name: E. F. Alter: 34 Jahre II p.

Zeit	Einsaat d. Colikeime	Keimzahl nach Stunden 1	3	5	inakt.	10	24
Eröffnungsperiode	2100	170	45	0	9000	0	0
6 Stunden post part.	1900	230	53	5	10000	0	0
5 Tage „ „	2000	450	144	14	9500	0	0
10 „ „ „	1800	490	245	3	10000	5	1200

Tabelle VII.

Name: I. J. Alter: 28 Jahre I p.

Zeit	Einsaat d. Colikeime	Keimzahl nach Stunden 1	3	5	inakt.	10	24
Eröffnungsperiode	1900	130	34	4	9000	0	0
6 Stunden post part.	2100	360	62	6	11000	0	0
5 Tage „ „	2300	780	270	58	10500	0	115
10 „ „ „	2000	820	380	40	12000	790	2200

Bei Betrachtung der Tabellen III—VII fällt auf, daß bei sämtlichen Frauen das Keimabtötungsvermögen des Serums in der Eröffnungsperiode und 6 Stunden post partum stets gleich gut ist. Die Einsaat wurde im allgemeinen 100%ig abgetötet. Die baktericide Phase beginnt sofort nach einer Stunde bzw. nach 3 Stunden. Spätestens aber nach 5 Stunden hat sie ihre optimale Wirkung erreicht. Ferner vermochten diese Seren bis zu 24 Stunden jegliche Keimvermehrung zu verhindern. Diese Tatsache spricht also für ein gesteigertes Baktericidievermögen des Serums während der Eröffnungsperiode und 6 Stunden nach der Geburt. Was nun das Keimabtötungsvermögen der Seren anbetrifft, die 5 Tage und 10 Tage post partum entnommen worden waren, so läßt sich folgendes konstatieren: Unter den 6 Seren, die am 5. Tage nach der Geburt zur Untersuchung kamen, erreichten 3 davon das Maximum der keimfeindlichen Wirkung schon nach 5 Stunden, während die restlichen drei dasselbe erst nach 10 Stunden erreichten. Die baktericide Phase setzt auch hier gleich nach einer Stunde ein. Sie war aber nicht so stark wie in der Eröffnungsperiode und 6 Stunden post partum. Bei 4 Seren, 5 Tage post partum entnommen, hielt die Keimabtötung in maximaler Stärke bis zu 24 Stunden an, bei 2 Seren setzte aber zu diesem Zeitpunkte bereits eine leichte Keimvermehrung ein. Ein gleichartiges Verhalten boten die Seren, die 10 Tage nach der Geburt geprüft wurden. Die bakterienhemmende Kraft des Serums setzte ebenfalls, aber geringgradig schwächer als 5 Tage post partum, nach einer Stunde ein und erreicht nach 5—10 Stunden seine optimale Wirkung. Nach 24 Stunden war stets eine beginnende Keimvermehrung zu beobachten.

Zusammenfassend läßt sich also über das Verhalten der Serumbaktericidie während der Geburt und im Verlauf des Wochenbettes folgendes sagen:

1. Das Keimabtötungsvermögen des Serums wird in keiner Weise durch den Beginn der Geburt oder durch diesen Vorgang selbst beeinflußt.

2. Auch 6 Stunden nach der Geburt tritt keine offensichtliche Aenderung der bakterienhemmenden Kraft des Serums ein.

3. Im weiteren Verlauf des Wochenbettes scheint vom 5. Tage post partum ab die keimfeindliche Serumwirkung gelegentlich ab-

zusinken. Es handelt sich hierbei, wie bereits oben dargelegt wurde, um ein Absinken in den normalen Schwankungsbereich.

Ursachen und Bedeutung des Keimabtötungsvermögens der Seren während der Schwangerschaft in Verbindung mit den Ergebnissen anderer Autoren und meiner Arbeit.

Das Wesen der Serumbaktericidie ist noch ungeklärt. Wesentlich neuere Erkenntnisse zeigte Pfannenstiel. Auf Grund seiner Forschungsergebnisse läßt sich die baktericide Serumwirkung als ein chemisch-physikalisches Zusammenwirken einer Vielheit von kolloidalen Eiweiß- und Lipoidsubstanzen definieren. Eingriffe, die das kolloidale System der Serumeiweißkörper und Lipoide beeinflussen, bzw. die disperse Phase oder auch das Dispersionsvermögen ändern, vermögen die Serumbaktericidie zu schädigen. Die Serumbaktericidie beruht also nicht auf dem Vorhandensein einer einheitlichen baktericiden Substanz (Alexin), sondern auf dem Zusammenwirken eines Komplexes von Substanzen und deren optimalem Mischungsverhältnis. Durch intravitale Zelltätigkeit kann nach der Ansicht von Pfannenstiel dieser Zustand geschaffen werden. Hieran sind nicht nur die Leukocyten und Thrombocyten, sondern auch die Zellen des reticulo-endothelialen Systems beteiligt. Dieser Anschauung Pfannenstiel's möchte ich mich auf Grund meiner Serauntersuchungen bei Schwangeren anschließen, denn gerade bei ihnen geht eine rege intravitale Zelltätigkeit vor sich. In der Gravidität werden an den weiblichen Organismus so große Anforderungen gestellt, daß er sie nur durch weitgehende Veränderungen in seinen Zellfunktionen bewältigen kann. Erwähnt sei, daß während dieser Zeit mütterliche rote Blutkörperchen in vermehrter Weise produziert werden und zerfallen, um das nötige Eisen für den fötalen Aufbau zu liefern. Außerdem werden noch blutfremde fötale Elemente, Placentarzellen in die mütterliche Blutbahn verschleppt. Meine Versuchsergebnisse zeigten diesen Vorgängen entsprechend stets ein gutes, gleichbleibendes Keimtötungsvermögen während der Schwangerschaft. Daß sich 10 Tage und 6 Wochen post partum eine geringgradige Abschwächung der keimfeindlichen Serumwirkung bot, kann dadurch erklärt werden, daß erstens die oben geschilderten Bedingungen nicht mehr vorhanden sind, und daß der Organismus nicht mehr in diesem Grade reaktionsfähig ist. Eine unterschiedliche Reaktionsfähigkeit des menschlichen Organismus vermutete Kestermann auch als Ursache der geringeren Keimabtötung bei kachektisierenden inneren Leiden. Pfannenstiel fand nun bei trächtigen Tieren ein mit der Schwangerschaft zunehmendes Ansteigen der Serumbaktericidie gegenüber Typhusbazillen und bei den Versuchen von Hilgenberg zeigte sich in den ersten Schwangerschaftsmonaten keine Anthrakocidie, in der 2. Hälfte der Gravidität war diese fast regelmäßig vorhanden, schwand aber wieder kurz vor der Geburt und zeigte sich wäh-

rend und auch nach der Geburt fast nie. Erst 6 Stunden post partum trat sie wieder auf und war im weiteren Verlauf des Wochenbettes vorhanden. Die Ergebnisse, die also Pfannenstiel bezüglich dem Verhalten der Serumbaktericidie gehabt hat, lassen sich mit den Resultaten meiner Experimente nicht auf das menschliche Serum von Graviden übertragen. — Allerdings muß hier erwähnt werden, daß beide Autoren nach der Methode von Wright gearbeitet haben, während ich meine Untersuchungen nach dem weiter vorn angegebenen Plattenverfahren angestellt habe. Ferner hat Pfannenstiel mit Typhusbazillen und Hilgenberg mit Milzbrandbazillen gearbeitet, wodurch ja auch schon ein unterschiedliches Verhalten der baktericiden Serumwirkung bedingt ist. — Die Umwälzungen im Organismus der Frau während der Gravidität, die zu einer regen intravitalen Zelltätigkeit Veranlassung geben, sind doch schon in den ersten Monaten der Schwangerschaft vorhanden. Ferner zeigt sich nach Schade im Blute Schwangerer eine Vermehrung des Fibrinogens, Erhöhung der Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit, Vermehrung der Leukocyten. Nach dem heutigen Stand der Forschungsergebnisse über die Stoffe, die an der Baktericidinbildung beteiligt sind, gehören auch die oben angeführten Veränderungen im Organismus und Blutbild der Schwangeren. Auch Kestermann konnte in Versuchen bestätigen, daß bei akuten Infektionskrankheiten, wo wir ebenfalls eine Vermehrung der Leukocyten und einen erhöhten Zellzerfall im Organismus haben, ein gutes Keimabtötungsvermögen vorhanden ist. Meine Versuchsergebnisse bestätigen also vollauf die bisherigen Forschungsergebnisse über die Baktericidinbildung. Daß während und auch kurz nach der Geburt die bakterienhemmende Kraft des Serums gut ist, möchte ich mit der Ansicht Geller's, der ähnliche Resultate in seinen Versuchen über das Verhalten der Serumbaktericidie während der Schwangerschaft erzielte, beantworten. Ich halte mich dabei an die Ausführungen dieses Autors. „So wahrscheinlich es ist, daß die unspezifische Resistenz für die Gesundheit der frisch entbundenen Frau und für die Prognose des Wochenbettes von Bedeutung ist, so ist es doch sicher, daß auch andere Faktoren, z. B. die Art der sich in der Uteruswunde ansiedelnden Keime, zelluläre Abwehrkräfte und die Bildung spezifischer Antikörper eine große, vielleicht noch größere Rolle spielen. Es scheint aber sicher im Sinne biologischer Zweckmäßigkeit zu liegen, daß die Baktericidie bei der frisch Entbundenen in der Zeit, in der sich die zellulären Abwehrkräfte, der sogenannte Granulationswall und die spezifische Antikörperbildung noch nicht haben entfalten können, so stark ausgeprägt ist."

Ueber die Bedeutung der Serumbaktericidie während der Gravidität endgültiges zu sagen, wäre verfrüht. Da ich in allen Schwangerschaftsmonaten ein gleich gutes Keimabtötungsvermögen des Serums gefunden habe, ist es unmöglich auf Grund des Verhaltens der mikrobiciden Serumwirkung für den Verlauf oder die Prognose der Schwangerschaft etwas auszusagen.

Die Serumbaktericidie während der Gravidität wird aber dann erst ihre volle Würdigung finden, wenn es gelungen ist, die chemische Zusammensetzung der Immunitätsstoffe, die bisher noch nicht faßbaren intermediären Stoffwechselprodukte und vielleicht auch noch viele andere uns bisher unbekannte Vorgänge im menschlichen Organismus, die an der Baktericidinbildung beteiligt sind, zu ergründen.

Kurze Zusammenfassung der bei der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse.

1. Das Serum gravider Frauen vermag in allen Schwangerschaftsmonaten eingesäte Colikeime energisch abzutöten und eine Keimvermehrung bis zu 24 Stunden zu verhindern.

2. Das Keimabtötungsvermögen des Serums war in allen geprüften Schwangerschaftsmonaten gesteigert. Daraus folgt, daß die keimfeindliche Serumwirkung mit fortschreitender Gravidität nicht weiter gesteigert wird, sondern vom 5. Monat ab bereits maximal ist.

3. Die Serumbaktericidie ist in der Eröffnungsperiode und 6 Stunden nach der Geburt ebenfalls noch gesteigert.

4. Im weiteren Verlauf des Wochenbettes kann gelegentlich schon am 5. Tage post partum die gesteigerte Serumbaktericidie zur Norm absinken.

5. Endgültiges über die Bedeutung des Keimabtötungsvermögens des Serums kann noch nicht gesagt werden.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Schwenkenbecher für die Ueberlassung des Themas und Uebernahme des Referates sowie Herrn Oberarzt Dr. Kestermann für freundliche Beratung, meinen ergebensten Dank aussprechen. Besonderen Dank möchte ich ferner Herrn Geheimrat Professor Kehrer und Herrn Professor Neumann sagen, da sie mir gestatteten, meine Untersuchungen an Graviden der hiesigen Frauenklinik anzustellen.

Literaturverzeichnis.

Buchner, H.: Zbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 12.
— — Münchn. Med. Wo. 1900 Nr. 9.
Bujwid: Zbl. f. Bakt. Bd. 4 Nr. 19.
Da Costa: Americ. Jour. of the Med. Science 1907 Juliheft.
Dresel, E. G. und W. Keller: Z. f. Hygiene Bd. 97.
— — und H. Freund: Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 91.
Douglas, Miller und Whittacker jr.: Brit. med. J. 1 304 1929.
Ferada, A.: Berl. klin. Wo. 1907 Nr. 13.
Fischer, A.: Z. f. Hygiene Bd. 35.
Fodor, I. v.: Zbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 7.
Geller, F. Chr.: Arch. f. Gyn. Bd. 134.
Gordon, J. und H. S. Carter: Journ. of Path. 1932 35 ref. Zbl. f. Bakt. 1933.
Gruber, M. und K. Futaki: Dt. Med. Wo. 1907 Nr. 39.
Hahn: Natürliche Immunisierung Hb. d. pathogen. Mikroorg. v. Kolle-Wassermann Jena 1904.
Hilgenberg, F. G.: Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. 92 1928.
— — und W. Pfannenstiel: Arch. f. Gyn. Bd. 141 1930.
Kestermann, E.: Habilitationsschrift über die baktericide Wirksamkeit des Serums von gesunden und kranken Menschen.
— — und A. Knolle: Arch. f. klin. Med. Bd. 176.
— — und K. Wesemeier: Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 178 Heft 4.
Knorr, M.: Baktericide und bakteriolytische Stoffe des Blutes. Hdb. d. path. Mikroorg. v. Kolle-Kraus-Uhlenhuth, Bd. II 2. T.
Krogh, A.: Klin. Wo. 1927 Nr. 16.
— — Klin. Wo. 1927 Nr. 17.
Lange, C.: Klin. Wo. 1922 Nr. 21.
— — Klin. Wo. 1922 Nr. 22.
Loewit: Infekt. u. Immunität, Verl. Urban u. Schwarzenberg.
Meißner, G.: Zbl. f. Bakt. I. Origin. Bd. 106.
Meißner, J.: Zbl. f. Bakt. I. Origin. Bd. 97.
— — Colebrook, H. Lubinski: Zbl. f. Bakt. I. Origin. Bd. 116 1930.
Meltzer, S. J. und C. Norris: Journ. of Exp. Med. Vol. V.1931
Metschnikoff, Zit, Gruber: Münch. Med. Wo. 1901 Nr. 49.
Müller, E. F.: Z. f. Hyg. Bd. 97.
— — Z. f. Bakt. u. Infekt. Bd. 28.
Nuttal, G.: Z. f. Hyg. Bd. 4 1888.
Pfannenstiel, W.: Z. f. Imm. Bd. 56 1928.
— — Z. f. Imm. Bd. 52 1927.

— — Zbl. f. Bakt. I. Origin. Bd. 106.
— — Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 77 1931.
— — Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 71 1930.
Praußnitz, C. und G. Meißner: Zbl. f. Bakt. I. Origin. Bd. 94.
— —, — —: Zbl. f. Bakt. I. Origin. Bd. 97.
Sachs, H. und K. v. Oettingen: Münch. Med. Wo. 1921 Nr. 12.
Schmidt, H.: Fortschr. d. Serl. Theodor Steinkopf, Dresden und Leipzig 1933.

Lebenslauf.

Am 15. Dezember 1911 wurde ich als Sohn des Willi vor der Brück und seiner Ehefrau Adele geborene Frielings zu Hagen in Westfalen geboren. Nach dem Besuch der dortigen Volks- und Mittelschule, beendete ich meine Schulausbildung in dem Reformrealgymnasium zu Hagen, das ich Ostern 1932 mit der Reifeprüfung verließ. Im Sommersemester 1932 begann ich das Studium der Medizin an der Marburger Universität und legte dort nach 5 Semestern die medizinische Vorprüfung ab. Während des 2. klinischen Semesters studierte ich an der Universität Rostock.

Im Oktober dieses Jahres will ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen an der Marburger Universität beenden.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Claussen, Dittler, Göppert, Grüneisen, Kutscher, Meerwein, Becher.
Baur †, Boeminghaus, Freudenberg, Grüter, Jahrmärker, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.

in Rostock: Böhmig, Curschmann, v. Gaza †, Haselhorst.